Lane Medical Library

Aus dem pharmatologischen Institut der Universität Kiel.
(Direktor: Prof. Dr. med. F. Külz.)

STANFORD UNIVERSITY LIBRARY 1929

Über die Einwirkung verschiedener quartärer Ammoniumbasen auf die Vogeliris.

*

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität in Kiel

Vorgelegt von
Karola Fischer
aus Regensburg.

Kiel 1929

Druckerei der Kieler Zeitung G. m. b. H., Kiel.

Aus dem pharmatologischen Institut der Universität Kiel.
(Direktor: Prof. Dr. med. F. Külz.)

Über die Einwirkung verschiedener quartärer Ammoniumbasen auf die Vogeliris.

*

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität in Kiel

Vorgelegt von
Karola Fischer
aus Regensburg.

Kiel 1929

Druckerei der Kieler Zeitung G. m. b. H., Kiel.

Nr. 15
Rektoratsjahr 1828/29.
Referent:
Külz.
Zum Druck genehmigt:
Dr. Ziemke.

Die Irismuskulatur der Sauropsiden unterscheidet sich von der der übrigen Wirbeltiere dadurch, daß sie nicht aus glatter, sondern aus quergestreifter Muskulatur besteht. Man unterscheidet bei ihr wie bei den andern Wirbeltieren auch einen Dilatator und einen kräftiger entwickelten Sphincter. Unterschiede in der Innervation sind mit Bezug auf den Sphincter iridis der Vögel nicht bekannt. Die ihn versorgenden Nerven entstammen wie bei den Säugern dem Oculomotorius und haben analogen Verlauf. Es ist also hier der Fall gegeben, daß Nervenfasern, die sich, soweit bekannt, in keiner Weise von den analogen parasympathischen Nerven der Säuger unterscheiden, ein ganz anders geartetes Erfolgsorgan versorgen. Es erhebt sich natürlich sofort die Frage, wie ein derartig zusammen gesetztes System auf Gifte reagieren wird: Zeigt es die Reaktionen, die für parasympathisch innervierte Organe typisch sind oder gibt es die des Erfolgsorgans; oder prägen sich schließlich in der pharmakologischen Beeinflußbarkeit die Eigentümlichkeiten beider Systeme aus.

Bisher haben sich eigentlich nur zwei Arbeiten mit den Giftwirkungen auf die Vogeliris beschäftigt; die von Zeglinski und von H. H. Meyer. Zeglinski 1) stellte im wesentlichen fest, daß Atropin an der Vogeliris keine Mydriasis macht, wohl aber Curare, und daß Physostigmin und Nicotin stark miotisch wirken. Während demnach für die Wirkung der lähmenden Gifte die Eigenschaften der quergestreiften Muskulatur maßgebend zu sein schienen, ließ der Erfolg des Physostigmins und Nicotins an eine parasympathische Nervenendwirkung denken. Noch viel weniger wollen die Resultate H. H. Meyers 2) in ein einfaches Schema passen. Während Meyer die lähmende Wirkung des Curare bestätigen konnte, fand er unerwarteter Weise starke Miotica in einer Anzahl quarternärer Ammoniumbasen, die am Skelettmuskel ausgeprägte Curarewirkung zeigen. Da diese Körper auch Erregungswirkung auf den Parasympathicus haben, mußte man die Miose als Folge der Erregung der Oculomotoriusenden auffassen um so mehr, als auch Physostigmin miotisch wirkte. Völlig unverständlich war aber dann, daß Pilocarpin und das als stärkstes Erregungsmittel des Parasympathicus bekannte Pilzmuskarin an der Vogeliris unwirksam waren.

Die folgende Tabelle erleichtert die Übersicht; es geht aus der Zusammenstellung hervor, daß keinerlei Gesetzmäßigkeit erkennbar ist. Man hat deshalb auch der Vogeliris eine be-

Tabelle 1

	Bei lokaler Anwendung		Nervenendorgan
	Säuger-Iris	Vogel-Iris	
Atropin	Mydriasis	lähmt in sehr großen Dosen	—
Curare	unwirksam	lähmt	lähmt
Tetramethyl-ammoniumjodid	unwirksam	Miose	lähmt
Valerylbase	unwirksam	Miose	lähmt
Pseudomuskarin	—	Miose	lähmt
Pilzmuskarin	Miose	unwirksam	unwirksam
Pilocarpin	Miose	unwirksam	—
Physostigmin	Miose	Miose	fibrilläre Zuckungen

sondere Stellung eingeräumt und sie in Analogie zu dem quergestreiften Herzmuskel gesetzt.

Nun sind aber seit der Arbeit H. H. Meyers Tatsachen bekannt geworden, die eine andere Deutung der durch quartäre Basen hervorgerufenen Miose zulassen. Wie zuerst Böhm 3) gezeigt hat, rufen manche quartären Ammoniumbasen, wie Tetramethylammonium und Trimethylvalerylammonium an der Skelettmuskulatur langsame Kontrakturen hervor, ähnlich wie Nicotin. Diese Kontraktionen, die Riesser 4) mit dem Namen „Erregungskontrakturen" belegt hat, treten als dritte Wirkung neben die früher allein bekannten: die Lähmung der Nervenendorgane und die Erregung des Parasympathicus. Die Kontraktur läßt sich meist schon mit geringeren Giftkonzentrationen erzeugen, als die beiden anderen Wirkungen. Sie ist nicht durch alle quartären Basen zu erzielen, sondern nur durch die niederen homologen Glieder der Trimethylalkylreihe und durch das Triäthylmethylammonium. Die höheren Homologen sind nicht unwirksam, wie man früher annahm, sondern sie sind, wie Külz 5) nachwies, Antagonisten der niederen Homologen bezüglich der Erregungskontraktur und der Parasympathikusreizung. Auch andere Substanzen vermögen die Erregungskontraktur zu lösen. So zeigte Riesser 4), daß Novocain und Atropin, letzteres aber nur in hohen Konzentrationen (0,1 %) die Acetylcholinkontraktur aufheben.

Es ist demnach die Möglichkeit gegeben, daß es sich auch bei den Wirkungen der quartären Basen auf die Vogeliris um

derartige Erregungskontrakturen handelt. Die Berechtigung einer derartigen Auffassung zu untersuchen, ist die Aufgabe der folgenden Arbeit.

Es war festzustellen:

1) ob die mir zur Verfügung stehenden homologen Basen der Methyl- und Äthyl-Reihe an der Vogeliris miotisch wirken,
2) ob die Körper, die sich an der Skelettmuskulatur als Antagonisten der Kontraktursubstanzen erwiesen haben, auch an der Vogeliris die Miose lösen können.

Zur Verwendung kamen die Jodide folgender Basen:

in der Methylreihe:

Tetramethylammonium	TMM
Trimethyläthylammonium	TMÄ
Trimethylpropylammonium	TMP
Trimethylbutylammonium	TMB
Trimethylamylammonium	TMAm
Trimethylhexylammonium	TMHex
Trimethylheptylammonium	TMHep
Trimethyloctylammonium	TMO

in der Äthylreihe:

Triäthylmethylammonium	TÄM
Tetraäthylammonium	TÄÄ
Triäthylpropylammonium	TÄP
Triäthyloctylammonium	TÄO

Ferner benutzte ich eine zweisäurige Base: Hexametyltrimethylenbisammoniumbromid (TMBis), das folgende Formel besitzt:

$$(CH_3)_3{\equiv}N{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}N{\equiv}(CH_3)_3$$
$$\qquad\qquad\quad Br \qquad\qquad\qquad\qquad Br$$

Als Versuchstiere benutzte ich Tauben und Hühner. Die Versuche wurden in der Weise ausgeführt, daß ich in der Regel einen Tropfen in den Bindehautsack einträufelte; nur bei einzelnen Versuchen mit schwach wirksamen Verbindungen wurden mehrere Tropfen gegeben. Durch Fixieren des Kopfes und leichtes Emporziehen des Augenlids wurde das Ausdrücken der Flüssigkeit verhindert und die Resorption begünstigt. Von Zeit zu Zeit wurde die Reaktion der Pupille auf Lichteinfall geprüft, um eine Lähmung erkennen zu können.

Bei den niederen Gliedern der Trimethylalkylreihe konnte ich keine Wirkung, jedenfalls keine sichere, feststellen. Ich wendete TMM in n/10 Lösung (2 %) an. Die Pupille blieb aber unverändert.

Versuch: Taube

4.55 1 Tr. n/10 TMM ins linke Auge,
5.00 Pupillen gleich weit, linke reagiert gut,
5.10 Pupillen gleich weit, linke reagiert gut.

Auch mit einer 3 % Lösung konnte ich mit einem Tropfen keine Veränderung erzielen. Da sich höher konzentrierte Lösungen des Jodids nicht herstellen lassen, versuchte ich mit einer größeren Tropfenzahl etwas zu erreichen. Auch das hatte keinen Erfolg.

Versuch: Taube

6.00 2 Tr. 3 % TMM ins linke Auge,
von da an bis 6.24 alle zwei Min. je 2 Tr. ins linke Auge,
6.34 linke Pupille vielleicht etwas enger, Lichtreaktion gut,
6.40 Pupillen gleich weit, reagieren gut.

Die Wirkung des TMM muß daher als zweifelhaft hingestellt werden. Eine maximale Miose, wie sie H. H. Meyer mit einer 2,5 % Lösung erzielt hat, konnte ich nicht bekommen. Das mag seinen Grund haben in den individuellen Verschiedenheiten der Versuchstiere.

Versuche mit TMP zeigten ebenfalls kein einwandfreies Resultat. Zur Verwendung kam eine n/5 Lösung.

Versuch: Taube

4.50 1 Tr. n/5 TMP ins rechte Auge,
4.55 rechte Pupille vielleicht etwas enger, reagiert gut,
5.00 Pupillen gleich weit, Reaktion gut.

Das nächst höhere Homologe, das TMB ist die wirksamste der von mir untersuchten Substanzen. n/100 Lösungen (0,24 %) ergaben maximale Miose. Deutlich sichtbare Wirkungen konnte ich noch mit n/300 Lösungen erzielen.

Versuch: Taube

5.10 1 Tr. TMB n/100 ins linke Auge,
5.13 linke Pupille maximal verengt, keine Lichtreaktion,
5.25 linke Pupille maximal verengt, keine Lichtreaktion,
5.35 beginnende Erweiterung,
5.45 linke Pupille immer noch etwas enger, reagiert schwach.

Versuch: Taube

6.45 1 Tr. TMB n/200 ins linke Auge,
6.55 linke Pupille stark verengert, keine Lichtreaktion,
7.05 unverändert,
7.15 beginnende Erweiterung, schwache Lichtreaktion.

Versuch: Taube

5.45 1 Tr. TMB n/300 ins linke Auge,
6.00 linke Pupille etwas enger, Lichtreaktion schwach,
6.10 Pupillen gleich weit, reagieren gut.

Bei Anwendung von n/350 Lösungen TMB war das Resultat zweifelhaft; mit n/400 Lösungen ließen sich keine Pupillen-Veränderungen mehr feststellen.

Die Resultate der Versuche an Hühnern waren etwas abweichend. Die durch TMB n/200 erzielte Miose war sehr schwach, die durch n/100 nur mäßig ausgeprägt.

Versuch: Huhn

6.10 1 Tr. TMB n/200 ins linke Auge,
6.20 linke Pupille etwas enger, reagiert schwach,
6.30 Pupillen gleich weit, reagieren gut.

Versuch: Huhn

6.20 1 Tr. n/100 TMB ins linke Auge,
6.30 linke Pupille mäßig verengt, keine Lichtreaktion,
6.40 linke Pupille noch leicht verengt, reagiert schwach,
6.50 Pupillen gleich weit, reagieren gut.

Um die Wirkung zu verstärken, gab ich dann mehrere Tropfen n/100 Lösung; aber auch nach Einträuflung von 5 Tropfen ließ sich kein stärkerer Effekt konstatieren, die Miose blieb mäßig. Nun versuchte ich es mit stärkeren Konzentrationen. Mit TMB n/50 erhielt ich merkwürdiger Weise kein Resultat; TMB n/10 dagegen rief eine absolute Starre bei weiter Pupille hervor. Die Curarewirkung tritt hier anscheinend in den Vordergrund und übertrifft bei weitem die Kontrakturwirkung. Das entspricht ganz der Wirkung höherer Konzentrationen auf den Skelettmuskel.

Versuch: Huhn

5.00 1 Tr. TMB n/50 ins linke Auge,
5.10 Pupillen gleich weit, reagieren gut. Das Unterlid ist gelähmt.
5.20 unverändert.

Versuch: Huhn

4.35 1 Tr. TMB n/10 ins linke Auge,
4.45 linke Pupille weiter als rechte, reagiert nicht,
4.55 unverändert,
5.05 unverändert,
5.15 linke Pupille wieder etwas enger, reagiert schwach.

Das fünfte Glied der Reihe TMAm steht in seiner Wirkung dem TMB nur wenig nach, jedoch scheint es giftiger zu sein, da die Tiere bei stärkeren Konzentrationen in ganz eigentümliche

Zitterbewegungen verfallen. Mit Lösungen von TMAm n/250 war noch Miose zu erzielen.

Versuch: Taube

10.30 1 Tr. N/100 TMAm ins rechte Auge,
10.35 rechte Pupille stark verengt, reagiert nicht, das Tier zittert,
10.45 unverändert,
10.55 Pupille wird wieder weiter, reagiert schwach.

Versuch: Taube

6.40 1 Tr. N/250 TMAm ins rechte Auge,
6.50 rechte Pupille etwas kleiner, reagiert schwach,
7.00 Pupille fast normal, reagiert gut.

Das TMHex wirkt bedeutend schwächer, es waren hier höhere Konzentrationen nötig, um einen Ausschlag zu erreichen. Der Versuch mit einer Lösung von n/45 TMHex verlief ergebnislos, eine n/10 Lösung machte starke Miose.

Versuch: Taube

4.35 1 Tr. TMHex n/10 ins linke Auge,
4.45 linke Pupille stark verengt, reagiert nicht,
4.55 unverändert,
5.05 beginnende Erweiterung, schwache Lichtreaktion.

Versuch: Taube

7.10 1 Tr. TMHex n/40 ins rechte Auge,
7.20 rechte Pupille etwas enger, reagiert schwach,
7.30 Pupillen gleich weit, reagieren gut.

Bei TMHep ließ sich keine ausgesprochene Wirkung feststellen, bei TMO überhaupt keine. Zur Erläuterung dienen folgende Versuchsprotokolle:

Versuch: Taube

12.00 1 Tr. TMHep N/100 ins linke Auge,
12.20 vielleicht geringe Verengerung, Lichtreaktion gut,
12.30 normales Verhalten.

Versuch: Taube

4.15 1 Tr. TMO n/100 ins linke Auge,
4.25 Pupillen unverändert, reagieren gut,
4.35 unverändert.

In der Triäthylalkylreihe konnte ich mit den niederen Gliedern keine Wirkung erzielen. Versuche mit Lösungen von TÄM, TÄÄ und TÄP bis hinauf zu n/10 verliefen ergebnislos.

Von den höheren Homologen stand mir nur TÄO zur Verfügung. In den niederen Konzentrationen konnte ich keine Wirkung feststellen, durch höhere ließ sich eine geringe Erweite-

rung der Pupille und vollkommene Aufhebung der Lichtreaktion erzielen. Außerdem trat eine völlige Lähmung des Unterlids ein.

Versuch: Taube

5.30 1 Tr. TÄO n/10 ins rechte Auge,
5.35 Unterlid gelähmt,
5.40 Pupille erweitert, reagiert nicht,
5.50 unverändert,
6.00 Pupillen gleich weit, rechte reagiert schwach, Lid beweglicher.

Versuch: Taube

6.20 1 Tr. N/30 TÄO ins linke Auge,
6.30 Unterlid gelähmt,
6.40 Pupillen gleich weit, linke reagiert schwach,
6.55 Pupillen gleich weit, reagieren gut, Lid beweglicher.

TÄO n/40 zeigt nur noch eine wenig ausgesprochene Lähmung des Unterlids, n/50 Lösungen ließen diese nicht mehr auftreten.

Aus den angeführten Versuchen ist zu ersehen, daß sich mit keinem Glied der Äthylreihe eine Miose erzielen läßt. Die niederen Glieder der homologen Reihe scheinen völlig wirkungslos. Das TÄO führt in höheren Konzentrationen zu einer Erweiterung der Pupille infolge Lähmung der Irismuskulatur. Man darf diese Lähmung als curareartige Einwirkung auf die Nervenendorgane auffassen.

Im Folgenden untersuchte ich, ob die höheren Homologen, die keine miotische Wirksamkeit haben, die Pupillenverengerung der niederen Glieder aufheben können, so wie sie gegenüber der Erregungskontraktur am Froschmuskel antagonistisch wirken.

Da die Pupillenverengerung mitunter rasch abklingt, durfte man die Versuche nicht in der Weise anstellen, daß man die eingetretene Miose antagonistisch zu beeinflussen versuchte, sondern man mußte das Auge mit der kontrakturlösenden Substanz vorbehandeln und dann in das gleiche Auge einen Tropfen einer Kontraktursubstanz einträufeln in einer Konzentration, die bei nicht vorbehandelten Augen sicher miotisch wirkte. Als sicher pupillenverengernde Lösungen hatten die bisherigen Versuche n/250 TMB, n/260 TMAm und n/30 TMHex ergeben.

Es zeigte sich, daß das Kontrakturvermögen der niederen Glieder sehr viel stärker ist, als die lösende Wirkung des TÄO. Benutzte man stärkere Konzentrationen von TMO oder TÄO, so herrschte die Curarewirkung vor. Die Iris wurde gelähmt. Das ist ganz verständlich, da ja die kontrakturierenden wie die kontrakturlösenden Körper in Hinsicht auf die Curarewirkung

nicht Antagonisten sind, sondern additiv wirken. Zahlreiche Versuche mit allen möglichen Kombinationen ergaben kein befriedigendes Resultat. Es gelang zwar einige Male das Eintreten der Miose zu verhindern; aber die Konzentrationen der kontrakturierenden Mittel mußten so schwach genommen werden, daß die Ausschläge in die Fehlergrenze fielen. Die höheren Homologen sind demnach den bedeutend stärkeren Trimetylkörpern nicht gewachsen und vermögen nicht, die Kontraktur zu paralysieren, ohne gleichzeitig zur völligen curareartigen Lähmung zu führen.

Es kam also darauf an, eine Substanz ausfindig zu machen, die wohl die kontrakturlösende Wirkung hatte, bei der aber die lähmende Wirkung zurückgedrängt wäre. Ein Körper mit den verlangten Eigenschaften fand sich im Hexamethyltrimethylenbisammoniumbroid. Wurde TMBis allein einer Taube ins Auge geträufelt, so war keinerlei Wirkung zu konstatieren.

Versuch: Taube

4.15 1 Tr. n/10 TMBis ins rechte Auge,
4.25 Pupillen gleich weit, reagieren gut,
4.35 unverändert.

Die Vorbehandlung des Auges mit einem Tropfen n 10 TMBis vermag die Pupillenverengerung durch sonst miotisch wirkende Konzentration von TMB, TMAm und TMHex zu verhindern.

Versuch: Taube

4.45 1 Tr. n/10 TMBis ins linke Auge,
4.50 1 Tr. n/250 TMB ins gleiche Auge,
5.00 Pupillen gleich weit, reagieren gut,
5.10 unverändert,
5.20 „

Versuch: Taube

5.35 1 Tr. n/10 TMBis ins linke Auge,
5.40 1 Tr. n/200 TMB ins gleiche Auge,
5.45 linke Pupille etwas enger, reagiert mäßig,
5.55 unverändert,
6.05 Pupillen gleich weit, reagieren gut.

Versuch: Taube

5.35 1 Tr. n/10 TMBis ins linke Auge,
5.40 1 Tr. n/200 TMAm ins gleiche Auge,
5.50 Pupillen gleich weit, reagieren gut,
6.00 unverändert.

Versuch: Taube

5.20 1 Tr. n/10 TMBis ins linke Auge,
5.25 1 Tr. n/150 TMAm ins gleiche Auge,
5.30 linke Pupille etwas enger und träger,
5.40 unverändert,
5.50 Pupillen gleich weit, reagieren gut.

Versuch: Taube

6.25 1 Tr. n/10 TMBis ins linke Auge,
6.30 1 Tr. n/15 TMHex ins gleiche Auge,
6.40 Pupillen gleich weit, reagieren gut,
6.50 unverändert.

Es gelingt auch die Miose zu verhindern, wenn beide Substanzen in Mischung gegeben werden.

Versuch: Taube

6.45 1 Tr. einer Mischung von n/12 TMBis + 1 Tr. n/12 TMHex ins linke Auge, .
6.55 Pupillen gleich weit, reagieren gut,
7.05 unverändert.

Die letzten Beispiele zeigen auf jeden Fall deutlich, daß TMBis die Wirkung der pupillenverengenden Basen stark herabsetzt. Durch Vorbehandlung mit mehreren Tropfen TMBis ließ sich noch eine bedeutend stärkere Beeinflussung der Kontrakturwirkung erreichen. Bei TMB und TMAm konnten bis n/150 Lösungen neutralisiert werden, bei noch höheren Konzentrationen trat allerdings wieder die miotische Wirkung hervor.

Versuch: Taube

5.25 bis 5.37 alle 3 Min. 1 Tr. n/10 TMBis ins linke Auge,
5.37 Pupillen gleich weit, reagieren gut,
5.45 1 Tr. n/200 TMB ins linke Auge,
5.55 Pupillen gleich weit, reagieren gut,
6.05 unverändert.

Versuch: Taube

6.30 bis 6.42 alle 3 Min. 1 Tr. n/10 TMBis ins linke Auge,
6.42 Pupillen gleich weit, reagieren gut,
6.45 1 Tr. n/150 TMB ins gleiche Auge,
6.55 linke Pupille vielleicht etwas enger, reagiert gut,
7.00 Pupillen gleich weit, reagieren gut.

Versuch: Taube

7.15 bis 7.27 alle 3 Min. 1 Tr. n/10 TMBis ins linke Auge,
7.35 1 Tr. n/100 TMB ins gleiche Auge,
7.40 linke Pupille stark verengt, reagiert nicht,
7.50 unverändert,
8.00 beginnende Erweiterung, Lichtreaktion schwach.

Auch an Hühnern erwies sich das TMBis antagonistisch wirksam.

Versuch: Huhn

4.30 bis 4.38 alle 2 Min. 1 Tr. n/10 TMBis ins linke Auge,
4.38 Pupillen gleich weit, reagieren gut,
4.40 bis 4.48 alle 2 Min. 1 Tr. n/100 TMB ins gleiche Auge,
5.00 Pupillen gleich weit, reagieren gut.
5.10 unverändert.

Wie das Butyl, ließen sich auch TMAm und TMHex in ihrer Wirkung aufheben.

Versuch: Taube

5.00 1 Tr. n/10 TMBis ins linke Auge,
alle 3 Min. bis 5.12 1 Tr.,
5.12 Pupillen gleich weit, reagieren gut,
5.15 1 Tr. n/10 TMHex ins gleiche Auge,
5.25 Pupillen gleich weit, reagieren gut,
5.35 unverändert.

Es gelingt also an Hühnern und Tauben den Eintritt der Miose durch Vorbehandlung mit TMBis zu verhindern. Kann man aus diesem Resultat irgend welche Schlüsse über den Angriffspunkt der Gifte ziehen, kann man entscheiden, ob die Pupillenverengerung auf Parasympathicusreizung oder direkter Muskelwirkung beruht. Das ist nur bedingt möglich, da die höheren Homologen nicht nur die Erregungskontraktur aufheben, sondern auch die Reizwirkung auf den Parasympathicus. Die Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse — allerdings sind die Zahlen am Frosch gewonnen — zeigt, daß die Wahrscheinlichkeit größer ist, daß es sich um Aufhebung einer Erregungskontraktur handelt. Die Parasympathicusreizung läßt sich nämlich sehr viel leichter aufheben, als die Muskelkontraktur. Beim Frosch wenigstens genügen zur Aufhebung einer Vagusreizung durch TMB TÄO Lösungen, die nur ½ bis ⅓ so konzentriert sind, wie die erregenden TMB Lösungen. So hebt n/60 000 bis n 100 000 TÄO die Wirkung von n 20 000 TMB am Herzen auf. Zur antagonistischen Beeinflussung der Erregungskontraktur durch n 300 000 TMB sind dagegen n/10 000 bis n 100 000 TÄO Lösungen notwendig und lange Vorbehandlung. Da diese Zahlen am Frosch gewonnen sind, ist es fraglich, ob man sie auch für die Taube gelten lassen kann.

Deshalb untersuchte ich, ob auch andere Substanzen, die am Skelettmuskel die Erregungskontraktur zu lösen vermögen, an der Vogeliris die Miose verhindern können. Riesser hat gezeigt, daß die Kontraktur nicht zustande kommt, wenn der Muskel mit Curarin, Atropin in hohen Konzentrationen oder Novocain vorbehandelt wird. Im vorliegenden Fall mußten die beiden

ersten Mittel ausscheiden. Die folgenden Versuche stellte ich mit Novocain an. Eine Vorbehandlung des Auges mit 6 Tropfen 2 % Novocain-Lösung hemmte die Miose durch TMB stark; mit 10 Tropfen ließ sie sich bei erhaltener Lichtreaktion aufheben.

Versuch: Taube

6.10 2 Tr. 2 % Novocain ins linke Auge,
6.13 und 6.16 desgleichen,
6.20 1 Tr. n/200 TMB ins gleiche Auge,
6.30 linke Pupille etwas enger, reagiert gut,
6.40 Pupillen fast gleich weit, reagieren gut.

Versuch: Taube

6.30 bis 6.38 alle 2 Min. je 2 Tr. 2 % Novocain ins linke Auge,
6.45 1 Tr. n/200 TMB ins gleiche Auge,
6.55 Pupillen gleich weit, reagieren gut,
7.05 unverändert.

Die Wirkung höherer Konzentrationen der verengernden Substanzen aufzuheben, war mit 2 % Novocain-Lösungen nicht möglich.

Ich glaube, daß das Resultat der Versuche mit Novocain die Auffassung stützt, daß es sich bei der miotischen Wirkung der quartären Basen um ein Analogon der Kontrakturwirkung auf die Skelettmuskulatur handelt.

Es lag nun nahe, auch andere Substanzen zu untersuchen, die am Skelettmuskel Kontrakturzustände hervorrufen. Ich versuchte es mit Coffein, dessen Kontrakturwirkung man nach Schüller 6) mit Natriumsalicylat aufheben kann. Wie H. H. Meyer hatte ich aber mit Coffein keinen rechten Erfolg. Bei einem Tropfen 2 % erwärmter Lösung war eine kaum bemerkbare Verengerung zu sehen. Auch eine größere Tropfenzahl rief nur eine schwache Miose hervor. Das Auge schien durch die Coffeinlösung stark gereizt zu werden, die Taube schloß die Lider öfters ganz. Gab man vorher Natrium salicylicum, so trat keine Pupillenveränderung ein.

Das Ergebnis mit Coffein ist also wenig befriedigend. Die geringe Wirksamkeit dieser Base könnte erstaunen, da sie als Schulbeispiel eines kontrakturerregenden Giftes gilt. Eine quantitative Überlegung zeigt aber, daß auch am Muskel Coffein sehr viel schwächer wirkt, als manche der quartären Basen. TMB macht am Froschmuskel Kontraktur in Konzentrationen von n/300 000. Mit Coffein erhält man sicher Kontraktionen bei Lösungen von 1:5000; auf Normallösungen umgerechnet entspricht das ungefähr einer n/1000 Lösung. Das TMB ist demnach 300fach wirksamer als Coffein. Man kann demnach aus

dem negativen Ausfall der Coffeinversuche nicht schließen, daß die Muskulatur der Vogeliris nicht zur Erregungskontraktur befähigt ist.

Ich glaube, daß die Versuche gezeigt haben, daß die Auffassung der Miose durch quartäre Basen als Erregungskontraktur der quergestreiften Muskulatur berechtigt ist. Daß die Pharmakologie der Vogeliris dadurch an Einfachheit gewinnt, geht aus Tabelle 2 hervor. Die Zusammenstellung zeigt, daß Miose an der Vogeliris und Kontraktur des Skelettmuskels immer zusammen auftreten. Nach dieser Auffassung käme der Vogeliris keine Sonderstellung zu, sie würde sich, was die quartären Basen betrifft, zwanglos in die Pharmakologie der übrigen quergestreiften Muskulatur einfügen.

Da meine Beweisführung sich auf antagonistische Versuche stützt, genügt sie nicht strengen Anforderungen. Eine einwandfreie Methode, die Frage zu entscheiden, ist vielleicht in der Untersuchung der Aktionsströme gegeben.

Tabelle 2

	Bei lokaler Anwendung		Muskelkontraktur	Nervenendorgan
	Säuger-Iris	Vogel-Iris		
Atropin	Mydriasis	unwirksam	hebt auf	—
Curare	unwirksam	lähmt	hebt auf	lähmt
Tetramylammoniumjodid	unwirksam	Miose	Kontraktur	lähmt
Valerylbase	unwirksam	Miose	Kontraktur	lähmt
Pseudomuskarin	unwirksam	Miose	Kontraktur	lähmt
Pilzmuskarin	Miose	unwirksam	unwirksam	unwirksam
Pilocarpin	Miose	unwirksam	unwirksam	unwirksam
Physostigmin	Miose	fibrilläre Zuckungen	gesteigertes Oscillieren, Miose	

Literatur.

1) Zeglinski, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1885, S. 1.
2) H. H. Meyer, Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. 32, 101 (1893).
3) Böhm, ebenda 58, 265 (1908).
4) Riesser, ebenda 91, 253 (1922).
5) Külz, ebenda 98, 339 (1923).
6) Schüller, ebenda 92, 304 (1922).

Lebenslauf.

Ich, Karola Fischer, bin am 13. Januar 1906 zu Kempten im Allgäu als Tochter des Reichsbahnoberrats Dr. Max Fischer geboren. 1912 bis 1914 besuchte ich die Volksschule in Ludwigshafen a. Rh., dann die Höheren Mädchenschulen in Mannheim und Ludwigshafen und das Mädchen-Realgymnasium in Regensburg. Die Reifeprüfung bestand ich 1925 am Städtischen Realgymnasium in Regensburg.

Ich studierte in München und Kiel. Die zahnärztliche Vorprüfung bestand ich im Winter-Semester 1926 in München, das Staatsexamen im Winter-Semester 1928 in Kiel.